

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

PCT/JP99/04229

4339600

(51) 国際特許分類6 C07D 319/06, 319/08, C07C 59/90, 51/353, 59/115, C12P 7/04 // (C12P 7/04, C12R 1:72) (C12P 7/04, C12R 1:645) (C12P 7/04, C12R 1:78) (C12P 7/04, C12R 1:84) (C12P 7/04, C12R 1:85) (C12P 7/04, C12R 1:13) (C12P 7/04, C12R 1:15) (C12P 7/04, C12R 1:01)		A1	(11) 国際公開番号 WO00/08011
(43) 国際公開日 2000年2月17日(17.02.00)			
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04229			満田 勝(MITSUDA, Masaru)[JP/JP] 〒674-0092 兵庫県明石市二見町東二見643-1-1404 Hyogo, (JP)
(22) 国際出願日 1999年8月5日(05.08.99)			近藤武志(KONDO, Takeshi)[JP/JP] 〒676-0026 兵庫県高砂市高砂町沖浜町4-2-22 Hyogo, (JP)
(30) 優先権データ 特願平10/221495 特願平11/158033		JP	上山 昇(UEYAMA, Noboru)[JP/JP] 〒651-1211 兵庫県神戸市北区小倉台6丁目15-3 Hyogo, (JP)
(30) 優先権データ 特願平11/158033		JP	井上健二(INOUE, Kenji)[JP/JP] 〒675-0039 兵庫県加古川市加古川町栗津82-2-501 Hyogo, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP] 〒530-8288 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号 Osaka, (JP)			(74) 代理人 弁理士 安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.) 〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP)
(72) 発明者 ; および			
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 木崎憲之(KIZAKI, Noriyuki)[JP/JP] 〒676-0026 兵庫県高砂市高砂町沖浜町2-63 Hyogo, (JP)			(81) 指定国 CA, CN, HU, IN, JP, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
山田勇喜雄(YAMADA, Yukio)[JP/JP] 〒675-0334 兵庫県加古川市志方町成井368-7 Hyogo, (JP)			
八十原良彦(YASOHARA, Yoshihiko)[JP/JP] 〒670-0942 兵庫県姫路市日出町3丁目7-2-605 Hyogo, (JP)			
西山 章(NISHIYAMA, Akira)[JP/JP] 〒675-0016 兵庫県加古川市野口町長砂1289-8 Hyogo, (JP)			
宮崎眞人(MIYAZAKI, Makoto)[JP/JP] 〒552-0007 大阪府大阪市港区弁天1丁目2-30-1008 Osaka, (JP)			

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 2-[6-(HYDROXYMETHYL)-1,3-DIOXAN-4-YL]ACETIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称 光学活性2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル]酢酸誘導体の製造法

(57) Abstract

A process for the preparation of optically active 2-[6-(hydroxymethyl)-1,3-dioxan-4-yl]acetic acid derivatives, which comprises subjecting an enolate prepared by reacting an acetate ester derivative with either a base or a zero-valent metal to reaction with a hydroxybutyric acid derivative at -30 °C or above to thereby obtain a hydroxyoxohexanoic acid derivative, reducing this hydroxyoxohexanoic acid derivative with a microorganism into a dihydroxyhexanoic acid derivative, treating this dihydroxyhexanoic acid derivative with an acetal-forming reactant in the presence of an acid to thereby obtain a halomethyldioxanylactic acid derivative, acyloxyllating this halomethyldioxanylactic acid derivative with an acyloxyllating agent into an acyloxymethyldioxanylactic acid derivative, and subjecting this acyloxymethyldioxanylactic acid derivative to solvolysis in the presence of a base.

BEST AVAILABLE COPY

酢酸エステル誘導体に対し、塩基または0価の金属のいずれかを作用させて調整されるエノラートをヒドロキシ酪酸誘導体に-30°C以上の温度で反応させヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を製造し、この化合物を微生物を用いて還元することによりジヒドロキシヘキサン酸誘導体を製造し、次に酸触媒下アセタール形成反応剤で処理することによりハロメチルジオキサンイル酢酸誘導体を製造し、さらにアシルオキシ化剤でアシルオキシ化することによりアシルオキシメチルジオキサンイル酢酸誘導体を製造し、最後に塩基存在下に加溶媒分解することからなる光学活性2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル]酢酸誘導体の製造法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レント	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガリア・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD ティード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーロースラビア
CL キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

光学活性 2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル]
酢酸誘導体の製造法

5 技術分野

本発明は、医薬品中間体、特にHMG-C_oA還元酵素阻害剤中間体として有用な光学活性 2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル]酢酸誘導体の製造法に関するものである。

10 背景技術

従来、2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル]酢酸誘導体の製造法として、以下の様な方法が知られている。

15 (1) 3-ヒドロキシ-4-ブチロラクトンを出発物質とし、3,5-ジヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を経由して3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を合成する方法。(特開平4-173767)

(2) 3,4-ジヒドロキシブチルニトリルのアセトニドを出発物質とし、3,5-ジヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を経由して3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を合成する方法。(特開平2-262537)

20 (3) 4-クロローアセト酢酸エステルをベンジロキシ化した後、還元、増炭等の工程を経て3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体に変換する方法。(特開平6-65226)

25 (4) 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エステルを出発物質とし、増炭、還元等の工程を経て3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を合成する方法。(U.S.5278313)

(5) リンゴ酸を出発物質とし、2,4-ジヒドロキシアジピン酸誘導体を経由して3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を合成する方法。(特開平4-69355)

しかしこれらの方法は、その製造工程の一部に-80°C付近の超低温反応や

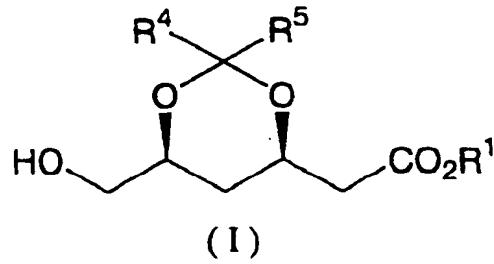
(1、2、4、5)、100 kg/cm² もの高圧水素化反応(3)を含んでおり、特別な反応設備を必要としている。また随所に高価な原料を使用しているなど、工業的な生産を行う上で効率的な方法ではない。

例えば従来技術(4)においては、第1工程で4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エステルに対し、酢酸tert-ブチルのエノラートを-78°Cの超低温下で高価なチウムヘキサメチルジシラジドを塩基に用いて反応させ、第2工程では、再び-78°Cの超低温下で高価なジエチルメトキシボランと水素化ホウ素ナトリウムを用い立体選択的還元を行う。さらに第4工程で、高価な1-メチル-2-ピロリジノンを溶媒とし、高価な酢酸テトラ-n-ブチルアンモニウムでアセトキシ化反応を行う。

発明の要約

上記に鑑み、本発明の目的は、医薬品中間体として有用な下記一般式(I)

15



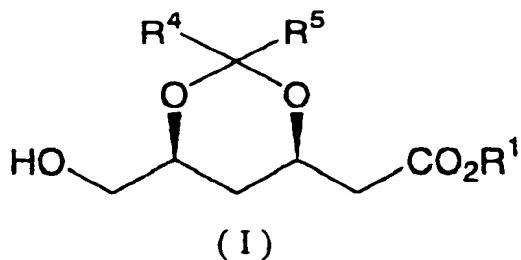
20

(式中、R¹は、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。R⁴、R⁵は、それぞれ独立して、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。R⁴、R⁵は、互いに結合して環を形成していてもよい。)で示される光学活性2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル]酢酸誘導体を、超低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価な原料から簡便に製造できる方

法を提供することにある。

本発明者らは、上記現状に鑑み銳意検討を行った結果、低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価で入手容易な原料から下記一般式 (I) ;

5

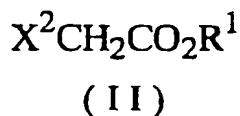


10

(式中、R¹ は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。R⁴、R⁵ は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。R⁴、R⁵ は、互いに結合して環を形成してもよい。) で示される光学活性 2-[6- (ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル] 酢酸誘導体の簡便な製造法を開発するに至った。

すなわち、本発明は、(1) 下記一般式 (II) ;

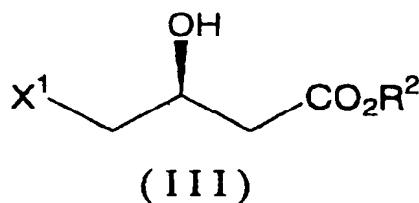
20



25

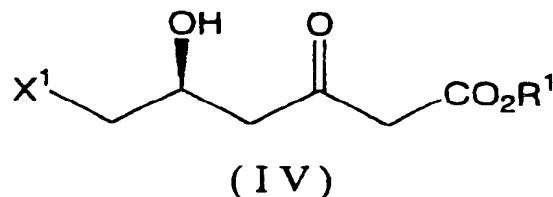
(式中、R¹ は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。X² は、水素またはハロゲン原子を表す。) で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基または 0 価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートを、下記一般式 (III) ;

5



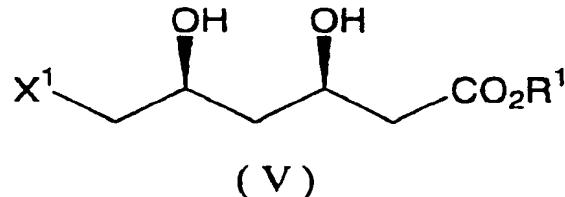
(式中、 R^2 は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^1 は、ハロゲン原子を表す。) で表される化合物に -30 °C 以上の温度で反応させ、下記一般式 (IV) ;

15



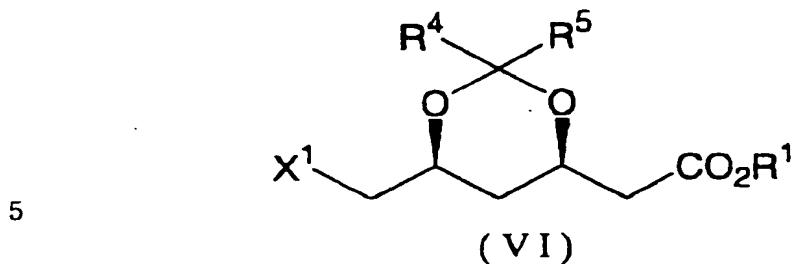
(式中、 R^1 、 X^1 は上記に同じ) で表される化合物を製造する工程、及び (2) この化合物を微生物を用いて還元することにより下記一般式 (V) ;

20



25

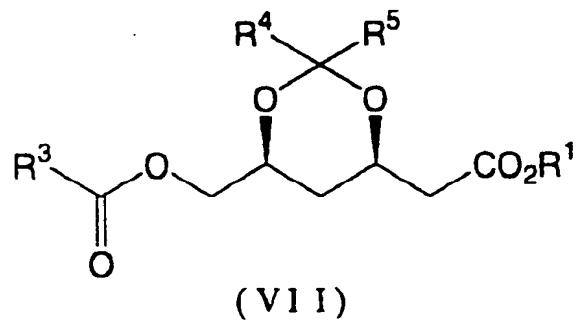
(式中、 R^1 、 X^1 は上記に同じ) で表される化合物を製造する工程、及び (3) この化合物を酸触媒下、アセタール形成反応剤で処理することにより下記一般式 (VI) ;



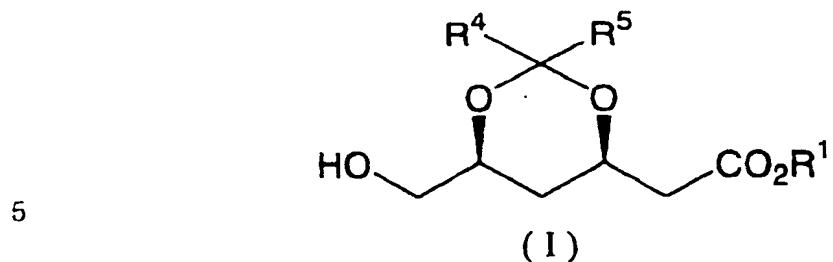
(式中、R¹、X¹は上記に同じ。R⁴、R⁵は、それぞれ独立して、水素、
 10 炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。R⁴、R⁵は、互いに結合して環を形成していてもよい。)で表される化合物を製造する工程、及び(4)この化合物を、アシルオキシ化剤でアシルオキシ化することにより下記一般式(VIII)
 ;

15

20



(式中、R¹、R⁴、R⁵は上記に同じ。R³は、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。)で表される化合物を製造する工程、及び(5)この化合物を塩基存在下に加溶媒分解する工程からなる下記一般式(I)；



10 (式中、R¹、R⁴、R⁵は、上記に同じ。)で表される光学活性2-[6
- (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸誘導体の製造
法である。

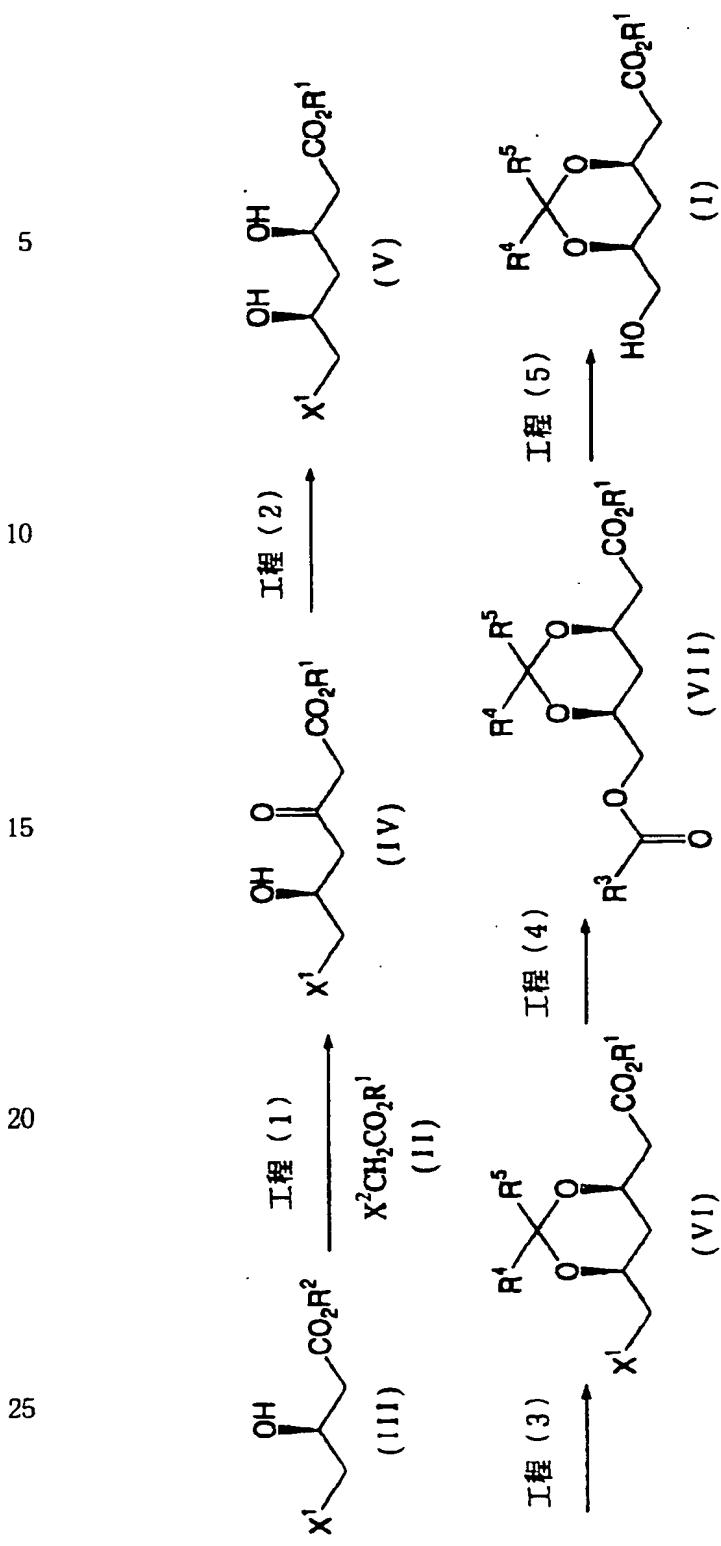
発明の開示

15 以下に本発明を詳述する。

本発明は下記反応式で表されるように、(1)から(5)の5工程の非超低温反応から成立する。

20

25



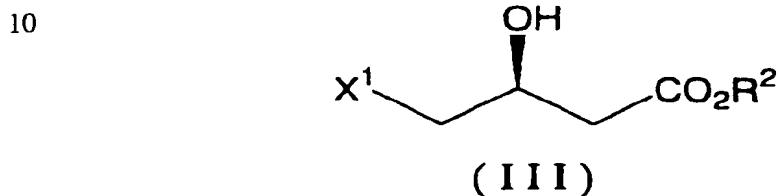
以下、本発明を工程ごとに順をおって詳述する。

工程 (1)

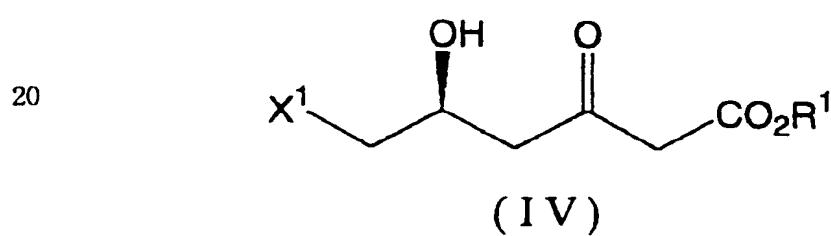
本工程において、下記一般式 (I I) ;



で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基または0価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートを、下記一般式 (III) ;



で表される (3 S) 体の立体配置を有するヒドロキシ酪酸誘導体に -30 °C 以上の温度で反応させ、下記一般式 (IV) :



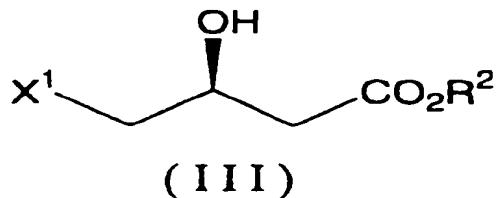
25 で表される (5S) 体の立体配置を有するヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を製造する。

一般に、酢酸エステル等のエノラートが関与する反応を、-30°C以上といった非超低温反応で行うと、エノラートの自己縮合が主に進行し、目的反応の変換率を著しく低下させる結果となる。しかし、本発明者らにより開発された

下記の方法によると、酢酸エノラートの自己縮合を最小限に制御でき、目的反応を高収率で実行することが可能となった。

工程（1）で用いられるヒドロキシ酪酸誘導体、下記一般式（III）；

5



10

で表される化合物において、3-位における立体配置は（S）体であり、R²は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、i-プロピル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基などがあげられ、好ましくはメチル基またはエチル基があげられる。より好ましくはエチル基である。

また、X¹は、ハロゲン原子を表し、具体的には、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられ、好ましくは塩素、臭素があげられる。より好ましくは塩素である。

尚、（3S）配置を有する光学活性なヒドロキシ酪酸誘導体は公知の方法（20 例ええば、特許第1723728号明細書）により大量生産が可能である。

工程（1）で用いられる酢酸エステル誘導体において、R¹は、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、水素、メチル基、エチル基、i-プロピル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基などがあげられ、好ましくはtert-ブチル基があげられる。

また、X²は、水素またはハロゲン原子を表し、具体的には、水素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられ、好ましくは水素、臭素などがあげられる。

酢酸エステル誘導体の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、1モル当量

から10モル当量であり、好ましくは1モル当量から5モル当量である。

工程(1)では、酢酸エステル誘導体に対し、塩基または0価の金属のいずれかを作用させてエノラートを調製する。

一般に、酢酸エステルのX²が水素であるとき、エノラート調製に塩基が用いられ、X²がハロゲン原子のとき、エノラート調製に0価の金属が用いられる。

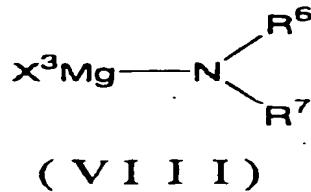
エノラート調製時に用いられる塩基として、例えば、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等のリチウムアミド類、あるいは、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド、臭化マグネシウムジイソプロピルアミド、ヨウ化マグネシウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等のマグネシウムアミド類、あるいは、ナトリウムアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド等のナトリウムアミド類、あるいは、カリウムアミド、カリウムジイソプロピルアミド等のカリウムアミド類、あるいは、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類、あるいは、メチルマグネシウムブロミド、i-プロピルマグネシウムクロリド、tert-ブチルマグネシウムクロリド等のグリニヤール(Griegnard)試薬類、あるいは、ナトリウムメトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド、あるいは、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物があげられる。

塩基として好ましくは、金属水素化物、マグネシウムアミド類、リチウムアミド類あるいはグリニヤール(Griegnard)試薬等である。

尚、これらの塩基は単独もしくは組み合わせて使用する。例えば、リチウムアミド類や金属水素化物は、グリニヤール試薬やマグネシウムアミド類等のマグネシウム含有塩基と組み合わせると効果的である。

マグネシウム含有塩基は、塩基と、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム等のマグネシウム化合物を組み合わせて用いてもよい。

マグネシウムアミドは下記一般式(VIII)：

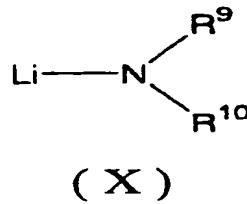


5

で表される。ここで R^6 、 R^7 は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基、炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表し、具体的には、メチル基、エチル基、 *i*-プロピル基、 *tert*-ブチル基、シクロヘキシル基、 *n*-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、 *p*-メトキシフェニル基、 *p*-ニトロベンジル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、フェニルジメチルシリル基などがあげられ、好ましくはイソブロピル基があげられる。また X^3 はハロゲン原子を表し、好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。より好ましくは塩素である。

尚、マグネシウムアミドは、安価で入手容易な第2アミンとグリニヤール (Grignard) 試薬とから公知の方法（例えば特開平8-523420明細書）により調製できる。あるいは、リチウムアミドとマグネシウムハロゲン化物とから公知の方法（例えば、J. Org. Chem. 1991, 56, 5978-5980）により調製できる。

リチウムアミドは下記一般式 (X) ；



25

で表される。ここで R^9 、 R^{10} は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~

12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表し、具体的には、メチル基、エチル基、i-プロピル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、フェニルジメチルシリル基などがあげられ、好ましくはイソブロピル基があげられる。

グリニヤール (Grignard) 試薬は、下記一般式 (IX) :



10

(IX)

で表される。ここでR⁸は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基などがあげられ、好ましくはメチル基、エチル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基などがあげられる。より好ましくはtert-ブチル基である。またX⁴はハロゲン原子を表し、好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。より好ましくは塩素である。

工程(1)における塩基の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、1モル当量から10モル当量であり、好ましくは2モル当量から6モル当量である。

工程(1)のエノラート調製時に使用できる0価の金属は、亜鉛、マグネシウム、スズ等であり、好ましくは、亜鉛、マグネシウムである。

工程(1)における0価の金属の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、1モル当量から20モル当量であり、好ましくは2モル当量から8モル当量である。

工程(1)において、使用できる溶媒としては、例えば、非プロトン性の有機溶媒が挙げられる。上記有機溶媒として、例えばベンゼン、トルエン、n-

ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルターブチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。上記溶媒においては、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルターブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒等が好ましく、より好ましくは、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のポリエーテル系溶媒である。ポリエーテル系溶媒は、単独溶媒として使用してもよいが、他の反応溶媒中にこれらを添加物としてヒドロキシ酪酸誘導体に対し1モル当量から10モル当量程度添加するだけでもよい。なかでも好ましいのはジメトキシエタンである。

工程(1)の反応温度は、好ましくは-30°Cから100°C、より好ましくは-10°Cから60°Cである。

工程(1)において、反応剤の混合順序は任意であるが、ヒドロキシ酪酸誘導体を、塩基で予め処理してもよい。好ましくは、塩基、及び、マグネシウム化合物で予め処理するとよい。

塩基として好ましくは、金属水素化物、リチウムアミド類等が挙げられる。

マグネシウム化合物として、好ましくは、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム等が挙げられる。

塩基とマグネシウム化合物は、別々の化合物でなくともよく、マグネシウム含有塩基を使用してもよい。

好ましいマグネシウム含有塩基の例としては、メチルマグネシウムブロミド、i-プロピルマグネシウムクロリド、tert-ターブチルマグネシウムクロリド等のグリニヤール(Griignard)試薬、あるいは、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド、臭化マグネシウムジイソプロピルアミド、ヨウ化マグ

ネシウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等のマグネシウムアミド類等が挙げられる。

ヒドロキシ酪酸を予め処理する際、ヒドロキシ酪酸誘導体と酢酸エステル誘導体の混合溶液に対して処理を行ってもよい。前処理の後、更に、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等のリチウムアミド類あるいはマグネシウムアミド類等の塩基又は塩基の溶液を滴下して反応を行うとよい。

前処理における塩基の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、0.01モル当量から3モル当量であり、好ましくは、0.5モル当量から1.5モル当量である。

前処理におけるマグネシウム化合物の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、0.1モル当量から10モル当量であり、好ましくは、0.5モル当量から1.5モル当量である。

前処理におけるマグネシウム含有塩基の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、0.01モル当量から3モル当量であり、好ましくは、0.5モル当量から1.5モル当量である。

前処理の後に作用させる塩基の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、1モル当量から20モル当量であり、好ましくは、2モル当量から8モル当量である。

このように、工程(1)において、ヒドロキシ酪酸誘導体を、塩基、及び、マグネシウム誘導体で前処理した後、引き続き、酢酸エステル誘導体の共存下、塩基を作用させることにより、好適に実施できる。

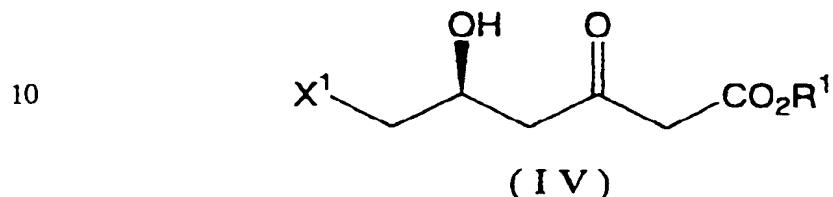
また、ヒドロキシ酪酸誘導体を、グリニヤール試薬で予め処理し、酢酸エステル誘導体に対し、0価の金属を作用させて調製されるエノラートと反応させてもよい。

工程(1)において、反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液と、一般的な無機または有機酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸等を混合し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン

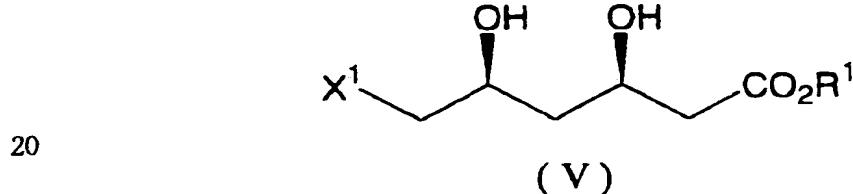
、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を行い、さらに純度を高めて
5 もよい。

工程 (2)

本工程において、工程 (1) で得られた下記一般式 (IV) ;



15 で表される (5S) 体の立体配置を有するヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を微生物を用いて還元することにより、下記一般式 (V) ;



で表される (3R, 5S) 体の立体配置を有するジヒドロキシヘキサン酸誘導体を製造する。

25 一般に上記のようなヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体のカルボニル基を高立体選択的に還元する場合、超低温条件下、アルキルボランの存在下に水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド還元剤で還元する方法がとられる (例えば、U S 5 2 7 8 3 1 3)。

本発明において本発明者らは、ヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を安価に

非超低温下で立体選択的に還元するべく、微生物を用いた還元法を開発した。

工程（2）で用いられる、ヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を還元して、ジヒドロキシヘキサン酸誘導体に変換する微生物は、以下に説明する方法によって見い出すことができる。例えば、グルコース5%、ペプトン0.5%、リ5ン酸二水素カリウム0.2%、リン酸水素二カリウム0.1%、硫酸マグネシウム0.02%、酵母エキス0.1%の組成からなるA培地50mL（pH6.5）を500mL容坂口フラスコに入れ殺菌後、微生物を植え、30°Cで2～3日間振とう培養する。その後、菌体を遠心分離によって集め、（5S）-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルエステルを0.1～0.5%およびグルコース5%を含んだリン酸緩衝液25mLに懸濁し、500mL容坂口フラスコ中で2～3日間30°Cで振とうする。変換反応ののち反応液と同体積の酢酸エチルを加え抽出を行ない生成する6-クロロ-3,5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルエステルを高速液体クロマトクロマトグラフィー（カラム：ナカライトスク社製コスモシール5CN-1R（4.6mm x 250mm）、溶離液：1mMリン酸水溶液／アセトニトリル=5/1、流速：0.7mL/min、検出：210nm、カラム温度：30°C、溶出時間（（3S, 5S）-6-クロロ-3,5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルエステル：12.5分、（3R, 5S）-6-クロロ-3,5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルエステル：13.5分、（5S）-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルエステル：17分）により分析する。

また、工程（2）で用いられる、ヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を還元して、ジヒドロキシヘキサン酸誘導体に変換する細菌は、以下に説明する方法によって見い出すことができる。例えば、肉エキス1%、ポリペプトン1%、イーストエキス0.5%、グルコース0.5%の組成からなるB培地7mL（pH7.0）を大型試験管に入れ殺菌後、細菌を植え、30°Cで1/2日間振とう培養する。その後、菌体を遠心分離によって集め、（5S）-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルエステルを0.1～0.5%およびグルコースを含んだリン酸緩衝液0.5mLに懸濁し、10

mL容の栓付き試験管中で1～2日間30℃で振とうする。変換反応ののち反応液と同体積の酢酸エチルを加え抽出を行い生成する6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルエステルを高速液体クロマトグラフィーにより分析する。

5 本発明に使用しうる微生物としては、ホルモアスカス属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、デバリオマイセス属、グオトリカム属、クライシア属、ハンゼヌーラ属、クルイベロマイセス属、ピキア属、ヤマダジーマ属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、チゾブラストスプロン属、チゴサッカロマイセス属に属する微生物が使用しうる。具体的には例えば、ホルモアスカス・プラティポディス (*Hormoascus platypodis*) IFO 1471、キャンディダ・カティヌラータ (*Candida catenulata*) IFO 0745、キャンディダ・ディバーサ (*Candida diversa*) IFO 1019、キャンディダ・フラクタス (*Candida fructus*) IFO 1581、キャンディダ・グラエボーサ (*Candida glaebosa*) IFO 1353、キャンディダ・グイラーモンディー (*Candida guilliermondii*) IFO 0454、クリプトコッカス・フミコーラ (*Cryptococcus humicola*) IFO 0760、キャンディダ・インターメディア (*Candida intermedia*) IFO 0761、キャンディダ・マグノリエ (*Candida magnoliae*) IFO 0705、キャンディダ・ムサエ (*Candida musae*) IFO 1582、キャンディダ・ピントロペジー・バラエティ・ピントロペジー (*Candida pintolopesii var. pintolopenii*) IFO 0729、キャンディダ・ピナス (*Candida pinus*) IFO 0741、キャンディダ・サケ (*Candida sake*) IFO 0435、キャンディダ・ソノレンシス (*Candida sonorensis*) IFO 10027、キャンディダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*) IFO 1401、クリプトコッカス・ラウレンティー (*Cryptococcus laurentii*) IFO 0609、クリプトコッカス・テレウス (*Cryptococcus ter-*

reus) IFO 0727、デバリオマイセス・ハンセニー・バラエティ・ファブリー (*Debaryomyces hansenii* var. *fabri*) IFO 0058、ゲオトリカム・エリエンス (*Geotrichum eriense*) ATCC 22311、クライシア・カプスラータ (*Kurashia capsulata*) IFO 0721、クルイベロマイセス・マルキアヌス (*Kluyveromyces marxianus*) IFO 0288、ピキア・ボビス (*Pichia bovis*) IFO 1886、ヤマダジーマ・ハプロフィア (*Yamadazyma haplophila*) IFO 0947、ピキア・メンブランファシエンス (*Picha membranae faciens*) IFO 0458、ロードトルーラ・グルチニス (*Rhodotorula glutinis*) IFO 1099、サッカロマイセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) IFO 0718、シゾblastosporigen・コバヤシ (*Schizoblastosporion kobayashii*) IFO 1644、キャンディダ・クラウセニー (*Candida clausenii*) IFO 0759、デバリオマイセス・ロウベルティー (*Debaryomyces robertsii*) IFO 1277、チゴサッカロマイセス・ロウジー (*Zygosaccharomyces rouxii*) IFO 0493などを用いることができる。これら微生物は一般に、入手または購入が容易な保存株から得ることができる。また、自然界から分離することもできる。なお、これらの微生物に変異を生じさせてより本反応に有利な性質を有する菌株を得ることもできる。

また、本発明に使用しうる微生物としては、ブレビバクテリウム属、コリネバクテリウム属、ロドコッカス属に属する細菌が使用しうるが、具体的には例えば、ブレビバクテリウム・スタチオニス (*Brevibacterium stationis*) IFO 12144、コリネバクテリウム・アンモニアゲネス (*Corynebacterium ammoniagenes*) IFO 12072、コリネバクテリウム・フラベセンス (*Corynebacterium flavescentis*) IFO 14136、コリネバクテリウム・グルタミカム (*Corynebacterium glutamicum*) AT

CC13287、ロドコッカス・エリスロポリス (*Rhodococcus erythropolis*) IAM1474などを用いることができる。これら細菌は一般に、入手または購入が容易な保存株から得ることができる。また、自然界から分離することもできる。なお、これらの微生物に変異を生じさせてより本反応に有利な性質を有する菌株を得ることもできる。

これらの微生物の培養には、通常これらの微生物が資化しうる栄養源であれば何でも使用しうる。たとえば、グルコース、シュークロース、マルトース等の糖類、乳酸、酢酸、クエン酸、プロピオン酸等の有機酸類、エタノール、グリセリン等のアルコール類、パラフィン等の炭化水素類、大豆油、菜種油等の油脂類、またはこれらの混合物等の炭素源や、硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、尿素、酵母エキス、肉エキス、ペプトン、コーンスチーブリカー等の窒素源を混合することもできる。更に、その他の無機塩、ビタミン類等の栄養源を適宜混合することもできる。

微生物の培養は通常一般的の条件により行なうことができ、例えば、pH 4.0～9.5、温度範囲20℃～45℃の範囲で、好気的に10～96時間培養する。ヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体に微生物を反応させる場合においては、通常、上記微生物の培養液をそのまま反応に使用することもできるが、培養液の濃縮物も用いることができる。また、培養液中の成分が反応に悪影響を与える場合には、培養液を遠心分離等により処理して得られる菌体または菌体処理物を使用することが好ましい。

上記微生物の菌体処理物としては特に限定されず、例えば、アセトンや五酸化二リンによる脱水処理またはデシケーターや扇風機を利用した乾燥によって得られる乾燥菌体、界面活性剤処理物、溶菌酵素処理物、固定化菌体または菌体を破碎した無細胞抽出標品などをあげることができる。更に、培養物より不斉還元反応を触媒する酵素を精製し、これを使用してもよい。

還元反応の際には、基質であるヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を反応の初期に一括して添加してもよく、反応の進行にあわせて分割して添加してもよい。

また、反応時の温度は通常10～60℃、好ましくは、20～40℃であり

、反応時のpHは2.5～9、好ましくは、5～9である。

反応液中の微生物の濃度はこれらの基質を還元する能力に応じ適宜決定すればよい。また、反応液中の基質濃度は0.01～50% (W/V) が好ましく、より好ましくは、0.1～30%である。

5 反応は通常、振とうまたは通気攪拌しながら行なう。反応時間は基質濃度、微生物の濃度およびその他の反応条件により適宜決定される。通常、2～16時間で反応が終了するように各条件を設定することが好ましい。

還元反応を促進させるために、反応液にグルコース、エタノールなどのエネルギー源を1～30%の割合で加えると優れた結果が得られるので好ましい。

10 また、一般に生物学的方法による還元反応に必要とされている還元型ニコチンアミド・アデニジヌクレオチド (NADH) 、還元型ニコチニアミド・アデニジヌクレオチドリん酸 (NADPH) 等の補酵素を添加することにより、反応を促進させることもできる。具体的には、反応液に直接これらを添加してもよく、NADH、NADPHを生成する反応系を酸化型の補酵素とともに反応液に添加してもよい。例えば、ギ酸脱水素酵素がギ酸から二酸化炭素と水とを生成する際にNADをNADHに還元する反応系や、グルコース脱水素酵素がグルコースからグルコノラクトンを生成する際にNADまたはNADPをNADHまたはNADPHにそれぞれ還元する反応系を利用することができる。また、トリトン (ナカライテスク社製) 、スパン (関東化学社製) 、ツイーン (ナカライテスク社製) などの界面活性剤を反応液に添加することも効果的である。さらに、基質および/または還元反応の生成物であるアルコール体による反応の阻害を回避する目的で、酢酸エチル、酢酸ブチル、イソプロピルエーテル、トルエンなどの水に不溶な有機溶媒を反応液に添加してもよい。さらに、基質の溶解度を高める目的で、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどの水に可溶な有機溶媒を添加することもできる。

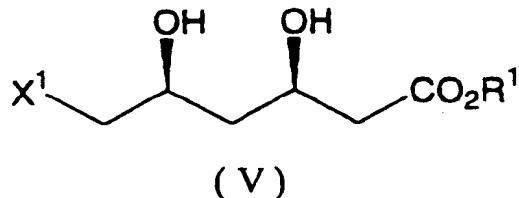
還元反応により生成したジヒドロキシヘキサン酸誘導体の採取は、反応液から直接、あるいは菌体等を分離後、酢酸エチル、トルエン等の溶剤で抽出し、脱溶剤することにより行なう。さらに、再結晶操作、シリカゲルカラムクロマ

トグラフィー等により精製すれば高純度のジヒドロキシヘキサン酸誘導体を得ることができる。

工程 (3)

本工程において、工程 (2) で得られた、下記一般式 (V) ;

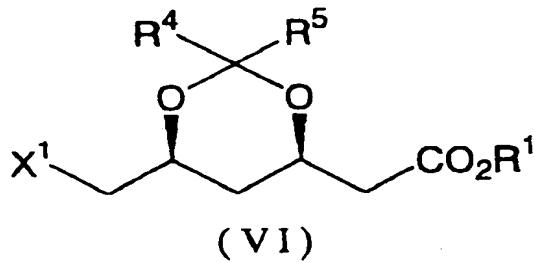
5



10

で表される (3R, 5S) 体の立体配置を有するジヒドロキシヘキサン酸誘導体を、公知のアセタール形成反応、例えば、酸触媒下、アセタール形成反応剤で処理することにより下記一般式 (VI) ;

15



20

で表される (4R, 6S) 体の立体配置を有するハロメチルジオキサニル酢酸誘導体を製造する。

工程 (3) において、使用できるアセタール形成反応剤としては、例えば、ケトン、アルデヒド、アルコキシアルカン、アルコキシアルケン等が挙げられる。上記ケトン、アルデヒド、アルコキシアルカン、アルコキシアルケンの具体例としては、例えば、アセトン、シクロヘキサン、ホルムアルデヒド、ベ

ンズアルデヒド、ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、2-メトキシプロペン、1, 1-ジメトキシシクロヘキサン等が挙げられる。好ましくは、アセトン、2-メトキシプロペン、2, 2-ジメトキシプロパンである。

工程（3）において使用する、アセタール形成反応剤の使用量は、ジヒドロキシヘキサン酸誘導体に対し、好ましくは1～10モル当量であり、より好ましくは1～5モル当量である。また、反応を速やかに促進させる目的で、アセタール形成反応剤を反応溶媒として使用することができる。

工程（3）において、使用できる酸触媒は、ルイス酸又はブレンステッド酸である。上記ルイス酸、ブレンステッド酸としては、例えば、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、二塩化亜鉛、四塩化スズ等のルイス酸；シュウ酸、ギ酸、酢酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸等のスルホン酸；塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸等が挙げられる。好ましくは、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸である。

工程（3）において使用する、酸触媒の使用量は、ジヒドロキシヘキサン酸誘導体に対し、好ましくは0.001～0.5モル当量であり、より好ましくは0.005～0.1モル当量である。

工程（3）の反応は、無溶媒でも実施できるが、各種有機溶媒を反応溶媒に使用してもよい。上記有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルターブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記有機溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。好ましくは、トルエン、アセトン、塩化メチレン、テトラヒドロフ

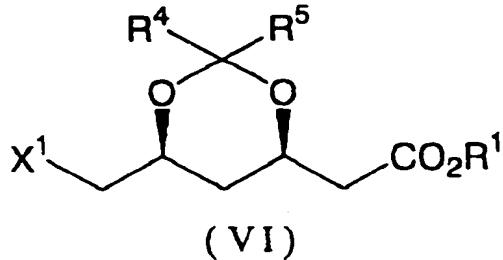
ラン、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等である。

工程(3)の反応温度は、-20°Cから100°C、好ましくは0°Cから50°Cである。

5 工程(3)の反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後
10 、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めてもよい。

工程(3)によって得られる、下記一般式(VI)；

15



20

で表されるハロメチルジオキサン二環誘導体において、R⁴、R⁵は、それぞれ独立して、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基である。

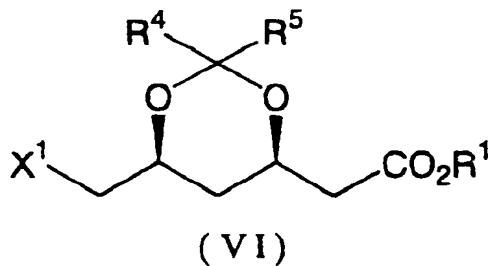
また、R⁴、R⁵は、互いに結合して環を形成してもよく、例えば、R⁴、R⁵が環を形成してシクロヘキサン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、ベンゾシクロヘキサン環等となって、1, 3-ジオキサン環とスピロ構造

を形成している場合があげられる。

工程 (4)

本工程において、工程 (3) で得られた、下記一般式 (VI) ;

5

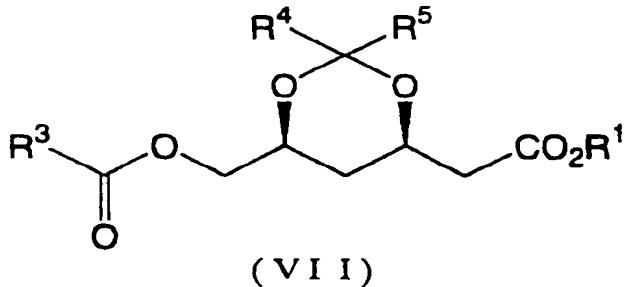


10

で表される (4 R, 6 S) 体の立体配置を有するハロメチルジオキサニル酢酸誘導体を、アシルオキシ化剤でアシルオキシ化することにより下記一般式 (VII) ;

15

20



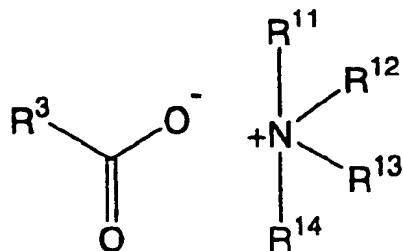
25 で表される (4 R, 6 S) 体の立体配置を有するアシルオキシメチルジオキサニル酢酸誘導体を製造する。

ここで R³ は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基等であり、具体的には、水素、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、t e r t

—ブチル基、n—オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p—メトキシフェニル基、p—ニトロベンジル基等であり、好ましくは、メチル基である。

工程(4)におけるアシルオキシ化剤として、例えば下記一般式(XI)；

5



(XI)

10

で表される4級アンモニウムカルボン酸塩が使用できる。R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴は、それぞれ独立して、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、n—プロピル基、i—プロピル基、n—ブチル基、t e r t—ブチル基、n—オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p—メトキシフェニル基、p—ニトロベンジル基等であり、好ましくは、n—ブチル基である。

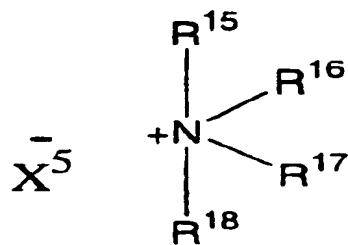
15

ここで用いられる4級アンモニウムカルボン酸塩の使用量は、ハロメチルジオキサニル酢酸誘導体に対し、1モル当量から5モル当量、好ましくは1モル当量から3モル当量である。

20

また、4級アンモニウムカルボン酸塩の他に、工程(4)におけるアシルオキシ化剤として、例えば下記一般式(XII)；

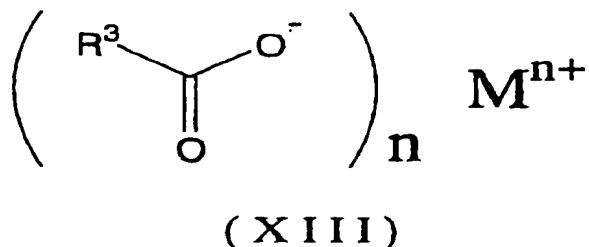
25



(XII)

で表される4級アンモニウム塩と下記一般式(XIII)；

5



10 で表されるカルボン酸塩の混合物もまた使用できる。

上記の4級アンモニウム塩とカルボン酸塩の混合物によるアシルオキシ化反応は、高価な4級アンモニウムカルボン酸塩を使用せず、比較的高価な4級アンモニウム塩を少量の使用で済ますことができる手法であり、本発明者らによって新たに開発されたものである。

15 上記4級アンモニウム塩において、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} は、それぞれ独立して、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基等であり、好ましくは、n-ブチル基である。

20 また、 X^5 は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基等であり、具体的には、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ基、アセトキシ基、ブチロキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロアセトキシ基等であり、好ましくは、塩素、臭素、ヒドロキシ基、アセトキシ基があげられる。より好ましくは塩素又は臭素である。

25 上記4級アンモニウム塩の使用量は、ハロメチルジオキサニル酢酸誘導体に対し、0.05モル当量～2モル当量であり、好ましくは触媒として化学量論量以下、具体的には0.1モル当量から0.9モル当量の量である。

上記カルボン酸塩において、 R^3 は、水素、炭素数1～12のアルキル基、

炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基等であり、好ましくは、メチル基である。

Mはアルカリ金属またはアルカリ土類金属であり、具体的には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム等があげられ、好ましくはナトリウム、カリウム等が挙げられる。

nはMの価数に従い、1または2の整数を示す。

10 上記カルボン酸塩の使用量は、ハロメチルジオキサン二酢酸誘導体に対し、1モル当量～1.5モル当量であり、好ましくは1モル当量から5モル当量である。

また、4級アンモニウム塩のX⁵とカルボン酸塩のMとの好ましい組み合は、4級アンモニウム塩のX⁵が塩素でカルボン酸塩のMがナトリウムの時と、4級アンモニウム塩のX⁵が臭素でカルボン酸塩のMがカリウムの時である。

工程(4)の反応において、各種有機溶媒を反応溶媒に使用できる。上記有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記有機溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等であり、より好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドである。

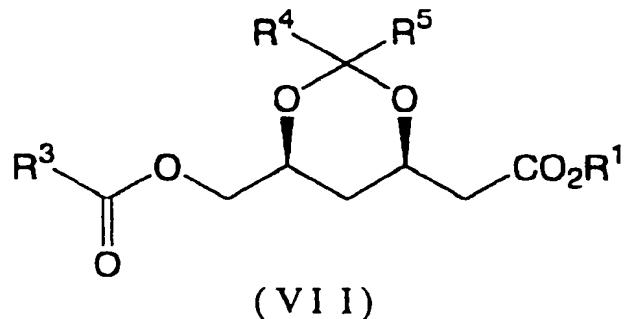
工程（4）の反応温度は、0°Cから200°C、好ましくは50°Cから150°Cである。

工程（4）の反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めてもよい。

工程（5）

本工程において、工程（4）で得られた下記一般式（VII）；

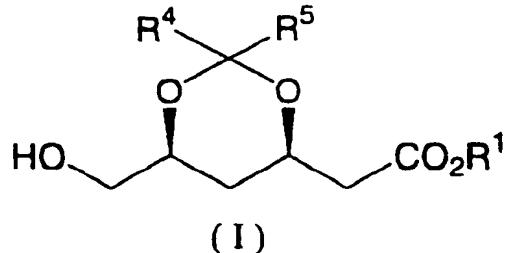
15



20

で表される（4R, 6S）体の立体配置を有するアシルオキシメチルジオキサン二ル酢酸誘導体を、公知の方法等により、塩基存在下に加溶媒分解して一般式（I）；

25



で表される (4R, 6S) 体の立体配置を有するヒドロキシメチルジオキサンル酢酸誘導体化合物を製造する。

工程 (5) の加溶媒分解において使用できる塩基は、無機または有機塩基、
例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリ
5 ウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウ
ム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、
アンモニア、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、N, N-ジメチルア
ミノピリジン等であり、好ましくは炭酸カリウムである。

この場合の塩基の使用量はアシルオキシメチルジオキサンル酢酸誘導体に対
10 し、0.001当量から5当量、好ましくは、0.01当量から1.0当量である。

工程 (5) では、加溶媒分解を行うために、水またはプロトン性の有機溶媒
、あるいは、水またはプロトン性有機溶媒と非プロトン性有機溶媒の混合溶媒
中で反応を行う。上記プロトン性有機溶媒として、例えば、メタノール、エタ
15 ノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、メトキ
シエタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルアミン、ピロリジン、ピペリジ
ン等のアミン系溶媒；等が挙げられる。上記非プロトン性有機溶媒として、例
えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエ
ーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルテープチルエーテ
20 ル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエス
テル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン
、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチ
ルホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、
N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性
25 溶媒等が挙げられる。

好ましくは水、メタノール、エタノール等が挙げられる。

工程 (5) の反応温度は、-20°Cから100°C、好ましくは-10°Cから
50°Cである。

反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行え

ばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧
5 加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。この
ようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を
高めてもよい。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1

15 (5S) - 6 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサン酸 *tert* -
ブチル

アルゴン雰囲気下 *n* - ブチルマグネシウムクロリドのトルエン / テトラヒドロ
フラン (重量比 1 : 2. 5) 混合溶液 (1. 8 mol / kg) 16. 7 g (3
0 mmol) に、攪拌下 40 °C で、ジイソプロピルアミン 3. 34 g (33 mmol)
20 を滴下し、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチル (特許第 1723728
号明細書) 1. 0 g (6. 0 mmol) と酢酸 *tert* - ブチル 1. 74 g (1. 5 mmol)
25 を 5. 0 mL のジメトキシエタンに溶解し、アルゴン雰囲気下、0 ~ 5 °C で攪拌した。この溶液に先に調製した塩化マグネシウムジイソプロ
ピルアミド液を 3 時間かけて滴下し、さらに 20 °C で 16 時間攪拌した。

別の容器で、濃塩酸 7. 88 g、水 20 g、酢酸エチル 20 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で
洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製 Kiesel

g e 1 6 0 、ヘキサン：酢酸エチル=80：20)にて精製し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル 1.14 g (無色油状物)を收率80%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz/ ppm) ; 1.48 (9H, s) 5, 2.84 (1H, dd), 2.91 (1H, dd), 3.05 (1H, bs), 3.41 (2H, s), 3.55-3.64 (2H, m), 4.28-4.36 (1H, m)

比較例1

10 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 1.0 g (6.0 mmol)と酢酸tert-ブチル 2.78 g (24 mmol)を5.0 mLのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5°Cで攪拌した。この溶液に15 リチウムジイソプロピルアミド 24 mmol 含有的テトラヒドロフラン溶液を20分かけて滴下し、さらに5~20°Cで16時間攪拌した。

別の容器で、濃塩酸 6.31 g、水 20 g、酢酸エチル 20 mLを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

20 残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kiesel g e 1 6 0 、ヘキサン：酢酸エチル=80：20)にて精製し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル 86 mg (無色油状物)を收率6%で得た。

25 実施例2

(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 3.0 g (18.0 mmol)と酢酸tert-ブチル 5.22 g (45 mmol)と塩化マグネシウム

6. 86 g (72 mmol) を 10.0 mL のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5°Cで攪拌した。この溶液にリチウムジイソプロピルアミド 90 mmol 含有のテトラヒドロフラン溶液を 1 時間かけて滴下し、さらに 25°Cで 3 時間攪拌した。

5 別の容器で、濃塩酸 21.7 g、水 30 g、酢酸エチル 30 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、水で 2 回洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 *tert*-ブチルを含む赤色の油状物を 5.62 g 得た。

この油状物を、高速液体クロマトグラフィー (カラム: ナカライテスク社製 10 コスモシール 5 CN-R (4.6 mm x 250 mm)、溶離液: 水/アセトニトリル = 9/1、流速: 1.0 mL/min、検出: 210 nm、カラム温度: 40°C、) で分析した結果、反応収率は 65 % であった。

実施例 3

15 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 *tert*-ブチル

アルゴン雰囲気下 *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/L) 150 mL (240 mmol) に、攪拌下 5°Cで、ジイソプロピルアミン 26.71 g (264 mmol) とテトラヒドロフラン 18.8 g からなる溶液を 20 滴下し、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 12.5 g (75 mmol) と酢酸 *tert*-ブチル 17.4 g (150 mmol) を 20 mL のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5°Cで攪拌した。この溶液に、*tert*-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン/テトラヒドロフラン (重量比 1:2.5) 混合溶液 (1.8 mol/kg) 42.9 g (75 mmol) を 30 分かけて滴下し、さらに 5°Cで 30 分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を 3 時間かけて滴下し、さらに 5°C で 16 時間攪拌した。

別の容器で、濃塩酸 60.38 g、水 31.3 g、酢酸エチル 50 mL を攪

拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、水で2回洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルを含む赤色の油状物を22.0g得た。

このものの反応収率を実施例2に記載の方法により分析したところ、78%
5 であった。

実施例4

(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチル

10 前記のA培地50mLを500mL容坂口フラスコに入れ殺菌後、表1に示す微生物をそれぞれ植菌した。そして30℃で2日間好気的に振とう培養を行なった。この培養液から遠心分離によって菌体を集め、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル(実施例1に記載の方法にて合成)1%、グルコース2%50mMリン酸緩衝液(pH6.5)
15 25mLに懸濁し、500mL容坂口フラスコに入れて30℃、20時間振とう反応させた。反応後、反応液に同体積の酢酸エチルを加えて2回抽出し、酢酸エチル相を高速液体クロマトグラフィー(カラム:ナカライトスク社製コスマシール5CN-R(4.6mm x 250mm)、溶離液:1mMリン酸水溶液/アセトニトリル=5/1、流速:0.7mL/min、検出:210nm
20 、カラム温度:30℃、)で分析して、反応率および生成した(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルのジアステレオマー比を測定した。その結果を表1に示す。

表 1

5

10

15

20

25

微生物	反応率 (%)	(3R, 5S) : (3S, 5S)	ジアステレオマー-比
ホルモアスカス・フラティボディス (<i>Hormoascus platypodis</i>) IF01471	3.9	1.00 : 0	
キサンティダ・カティヌラータ (<i>Candida catenulata</i>) IF00745	4.1	1.00 : 0	
キサンティダ・ティバーナ (<i>Candida diversa</i>) IF01019	3.3	1.00 : 0	
キサンティダ・フラクタス (<i>Candida fructus</i>) IF01581	2.7	1.00 : 0	
キサンティダ・グラエボーザ (<i>Candida glaebosa</i>) IF01353	6.4	1.00 : 0	
キサンティダ・ダイラーモンテー (<i>Candida guilliermondii</i>) IF00454	9	1.00 : 0	
クリフトコッカス・フミコーラ (<i>Cryptococcus humicola</i>) IF00760	2.0	1.00 : 0	
キサンティダ・インターメディア (<i>Candida intermedia</i>) IF00761	2.4	9.4 : 6	
キサンティダ・マグノリエ (<i>Candida magnoliae</i>) IF0 0705	7.1	1.00 : 0	
キサンティダ・ムサエ (<i>Candida musae</i>) IF01582	2.4	1.00 : 0	
キサンティダ・ビントロベジー・バラエティー・ビントロベジー- (<i>Candida pintolopesii</i> var. <i>pintolopesii</i>) IF00729	2.9	1.00 : 0	
キサンティダ・ビナス (<i>Candida pinus</i>) IF00741	5.4	1.00 : 0	
キサンティダ・サケ (<i>Candida sake</i>) IF00435	3.2	1.00 : 0	
キサンティダ・シノレンシス (<i>Candida sonorensis</i>) IF010027	2.3	1.00 : 0	
キサンティダ・トロピカリス (<i>Candida tropicalis</i>) IF01401	2.8	9.5 : 5	
クリフトコッカス・ラウレンティー (<i>Cryptococcus laurentii</i>) IF00609	1.4	1.00 : 0	
クリフトコッカス・テレウス (<i>Cryptococcus terreus</i>) IF00727	3.7	1.00 : 0	
デバリオマイセス・ハンゼニ-・バラエティー・フアブリー- (<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>fabryi</i>) IF00058	1.6	1.00 : 0	
ゲオトリカム・エリエンス (<i>Geotrichum eriense</i>) ATCC22311	2.4	8.9 : 1.1	
クリイシア・カブスラータ (<i>Kuraishia capsulata</i>) IF00721	1.2	1.00 : 0	
クルイペロマイセス・マルキアヌス (<i>Kluveromyces marxianus</i>) IF00288	8	1.00 : 0	
ピキア・ボビス (<i>Pichia bovis</i>) IF01886	6.1	9.5 : 5	
ヤマダジーマ・ハプロフイア (<i>Yamadazyma haplophila</i>) IF00947	1.0	1.00 : 0	
ピキア・メンブランファンシエンス (<i>Pichia membranafaciens</i>) IF00458	2.7	9.5 : 5	
ロードトルラ・グルチニス (<i>Rhodotorula glutinis</i>) IF01099	1.2	1.00 : 0	
サッカロマイセス・セレビシエ (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) IF00718	1.6	8.9 : 1.1	
シナフラストスボリオン・コバヤシ- (<i>Schizoblastopsporion kobayasi</i>) IF01644	2.6	1.00 : 0	
キサンティダ・クラウゼニ- (<i>Candida clausenii</i>) IF00759	2.4	9.0 : 1.0	
デバリオマイセス・ロウベルティー- (<i>Debaryomyces robertsii</i>) IF01277	2.0	1.00 : 0	
チゴサッカロマイセス・ロワジー (<i>Zygosaccharomyces rouxii</i>) IF00493	2.2	8.9 : 1.1	

実施例 5

(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸 tert-ブチル

A培地3 Lを含む5 L容ミニジャーファーメンターに、キャンディダ・マグノリエ (*Candida magnoliae*) IF00705を植菌し、30°C、通気0.5vvm、攪拌500rpmにて24時間培養した。培養終了後、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル(実施例1に記載の方法にて合成)30gとグルコース60gを添加し、pHを苛性ソーダで6.5に保ちながら18時間反応させた。反応終了後遠心分離により菌体を除去した上清を、酢酸エチル1.5Lで2回抽出した。得られた有機相を無水芒硝で脱水したのち減圧下脱溶剤し、固体の(3R,5S)-6-クロロ-3,5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチル24gを得た。このもののジアステレオマー比を実施例4記載の方法により分析したところ、(3R,5S)/(3S,5S)=100/0であった。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz / ppm) : 1. 47 (9 H, s), 1. 62 – 1. 78 (2 H, m), 2. 43 (2 H, d, J = 6. 4 Hz), 3. 51 – 3. 58 (2 H, m), 3. 75 (1 H, b s), 3. 84 (1 H, b s), 4. 07 – 4. 13 (1 H, m), 4. 23 – 4. 28 (1 H, m).

20

実施例 6

2-[(4R, 6S)-6-(クロロメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル] 酢酸tert-ブチル

(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-
 25 ブチル (実施例5に記載の方法にて合成) 1. 08 g (4. 52 mmol) を
 アセトン 4. 0 mL に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン 0. 83 mL (6
 . 8 mmol) 、p-トルエンスルホン酸 8. 6 mg (0. 045 mmol)
 を順次加え、室温で 4. 5 時間攪拌した。減圧下に反応溶媒と過剰の 2, 2-
 ジメトキシプロパンを留去し、残査に飽和重曹水 10 mL を加え、n-ヘキサ

ンで3回抽出した。

抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して2-[*(4R, 6S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル*]酢酸*tert*-ブチル 1. 25 g (無色油状物)を収率99%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz/ ppm) ; 1. 25 (1H, dd), 1. 39 (3H, s), 1. 45 (9H, s), 1. 47 (3H, s), 1. 77 (1H, dt), 2. 33 (1H, dd), 2. 46 (1H, dd), 2. 40 (1H, dd), 2. 51 (1H, dd), 4. 03-4. 10 (1H, m), 4. 25-4. 30 (1H, m)

実施例7

2-[*(4R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[メチルカルボニルオキシ]メチル]-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸*tert*-ブチル 1. 00 g (3. 60 mmol)、臭化テトラ*n*-ブチルアンモニウム 1. 16 g (3. 60 mmol)、酢酸カリウム 1. 76 g (18. 0 mmol)を*N,N*-ジメチルホルムアミド10mL中に懸濁し、100°Cで20時間攪拌した。室温まで冷却の後、水20mLを加え、*n*-ヘキサンで3回抽出した。*

抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 60、ヘキサン:酢酸エチル=80:20) にて精製し、2-[*(4R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[メチルカルボニルオキシ]メチル]-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸*tert*-ブチル 0. 88 g (白色固体)を収率81%で得た。*

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz/ ppm) ; 1. 27 (1H, dd, J=23. 9, 11. 7Hz), 1. 39 (3H, s), 1. 45 (9H,

s), 1. 47 (3 H, s), 1. 57 (1 H, d m, J = 10. 3 Hz),
 2. 08 (3 H, s), 2. 32 (1 H, d d, J = 15. 1, 5. 9 Hz),
 2. 45 (1 H, d d, J = 15. 1, 6. 8 Hz), 3. 97 - 4. 16
 (3 H, m), 4. 25 - 4. 33 (1 H, m)

5

実施例 8

2 - { (4 R, 6 S) - 2, 2 -ジメチル - 6 - [(メチルカルボニルオキシ) メチル] - 1, 3 -ジオキサン - 4 -イル} 酢酸 *tert* - ブチル
 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - (クロロメチル) - 2, 2 -ジメチル - 1, 3 -
 10 ジオキサン - 4 -イル] 酢酸 *tert* - ブチル (実施例 6 に記載の方法にて合
 成) 1. 00 g (3. 60 mmol) 、 塩化テトラ *n* - ブチルアンモニウム 0
 5 g (1. 80 mmol) 、 酢酸ナトリウム 0. 89 g (10. 8 mmol)
) を *N*, *N* - ジメチルホルムアミド 10 mL 中に懸濁し、 100 °C で 20 時間
 搅拌した。室温まで冷却の後、水 20 mL を加え、 *n* - ヘキサンで 3 回抽出し
 15 た。

抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧
 下に溶媒を留去した。残査に再び *n* - ヘキサン 8. 0 mL を加え、 50 °C で加
 热溶解した後、 -20 °C まで冷却した。析出した結晶をろ別、冷 *n* - ヘキサン
 による洗浄、減圧下に乾燥させて、 2 - { (4 R, 6 S) - 2, 2 -ジメチル
 20 - 6 - [(メチルカルボニルオキシ) メチル] - 1, 3 -ジオキサン - 4 -イル} 酢酸 *tert* - ブチル 0. 76 g (白色針状結晶) を收率 70 % で得た。

実施例 9

2 - [(4 R, 6 S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 -ジメチル - 1
 25 , 3 -ジオキサン - 4 -イル] 酢酸 *tert* - ブチル
 2 - { (4 R, 6 S) - 2, 2 -ジメチル - 6 - [(メチルカルボニルオキ
 シ) メチル] - 1, 3 -ジオキサン - 4 -イル} 酢酸 *tert* - ブチル (実施
 例 8 の方法により調製) 10 g (33. 1 mmol) を 100 mL のメタノ
 ルに溶解し、氷冷搅拌下、炭酸カリウム 0. 46 g (3. 3 mmol) を加え

、そのまま氷冷攪拌を4時間継続した。この反応液から減圧下に反応溶媒を留去し、水50mLを加え、0.1N塩酸にて中和した。上記溶液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残査として得られた油状物を、真空ポンプを用いて1 Torr 以下 の高真空中におき、溶媒をほぼ完全に除去して、2-[(4R, 6S) -6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル] 酢酸 *tert*-ブチル8.6g (無色油状物) を収率100%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz/ ppm) : 1.29-1.52 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.47 (3H, s), 2.05 (1H, bs), 2.33 (1H, dd, J=15.1, 5.9Hz), 2.44 (1H, dd, J=15.1, 6.8Hz), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.27-4.33 (1H, m)

15 実施例10

(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸 *tert*-ブチル

前記のB培地7mLを大型試験管に入れ殺菌後、表2に示す細菌をそれぞれ植菌した。そして30℃で1日間好気的に振とう培養を行った。この培養液から遠心分離によって菌体を集め、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 *tert*-ブチル0.5%、グルコース1.5%、50mMリン酸緩衝液(pH6.5)0.5mLに懸濁し、10mL容栓付き試験管に引れ30℃、20時間振とう反応させた。反応後、反応液に0.5mLの酢酸エチルを加えて抽出し、酢酸エチル相を高速液体クロマトグラフィー(カラム:ナカライトекс社製コスモシール5CN-R (4.6mm×250mm)、溶離液:1mMリン酸水溶液/アセトニトリル=5/1、流速:0.7mL/min、検出:210nm、カラム温度:30℃)で分析して、反応率及び生成した(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸 *tert*-ブチルのジアステレオマー比を測定した。その結果を表2に示す。

表 2

微生物	反応率(%)	ジアステレオマー比 (3R, 5S):(3S, 5S)
ブレビバクテリウム スタチオニス IFO12144 (<i>Brevibacterium stationis</i>)	37. 1	94:6
コリネバクテリウム アンモニアゲネス IFO12072 (<i>Corynebacterium ammoniagenes</i>)	29. 2	92:8
コリネバクテリウム フラベセンス IFO14136 (<i>Corynebacterium ammoniagenes</i>)	37. 7	94:6
コリネバクテリウム グルタミカム ATCC13287 (<i>Corynebacterium glutamicum</i>)	19. 6	94:6
ロドコッカス エリスロポス IAM1474 (<i>Rhodococcus erythropolis</i>)	24. 8	83:17

10

実施例 1 1

(5 S) - 6 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサン酸 *tert* - ブチル

15 アルゴン雰囲気下、*n* - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1. 5 mol/L)
15 mL (24.0 mmol) に、攪拌下 5 °C で、ジイソプロピルアミン 2.
67 g (26.4 mmol) とテトラヒドロフラン 5 mL からなる溶液を滴下
し、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル混合物) 240 mg (6 mmol)
20 相当) をヘキサンで洗浄し、テトラヒドロフラン 6 mL を加え、塩化マグネシ
ウム 1.71 g (18.0 mmol) 、酢酸 *tert* - ブチル 1.74 g (1
5.0 mmol) 、(3 S) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチル 1.0
g (6 mmol) を、5 °C で添加し 30 分間攪拌した。この液に、先に調製し
たリチウムジイソプロピルアミド液を同温度で 10 分かけて滴下し、更に 25
25 °C まで昇温し 3 時間攪拌した。

濃硫酸 6.47 g、水 10 mL の混合液に、攪拌下、上記反応液を注いだ。
水層を分離し有機層を水 10 mL で洗浄した後、減圧下に溶媒を留去し、油状
物 1.78 g を得た。これを実施例 2 に記載の方法により分析したところ、收
率 64% であった。

比較例 2

(5S) - 6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 *tert*-ブチル

5 塩化マグネシウムを添加しないで、それ以外は、実施例 1 1 と同様に操作を行った。これを実施例 2 に記載の方法により分析したところ、収率 3 % であった。

産業上の利用可能性

10 本発明は、上述の構成よりなるので、医薬品中間体、特にはHMG-CoA 還元酵素阻害剤中間体として有用な光学活性 2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル] 酢酸誘導体を、低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価で入手容易な原料から製造することができる。

15

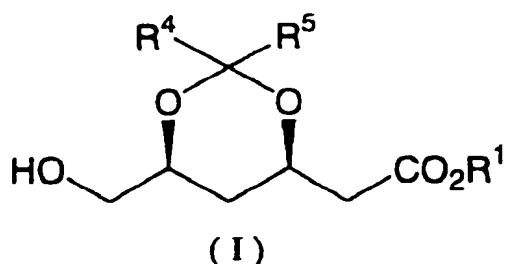
20

25

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) ;

5

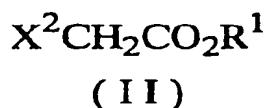


10

(式中、R¹ は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。R⁴、R⁵ は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。R⁴、R⁵ は、互いに結合して環を形成してもよい。) で表される化合物の製法であって、

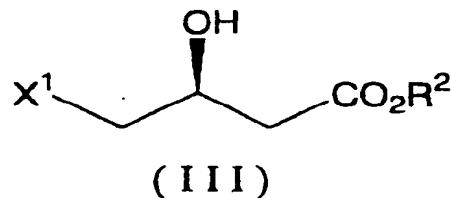
(1) 下記一般式 (II) ;

20



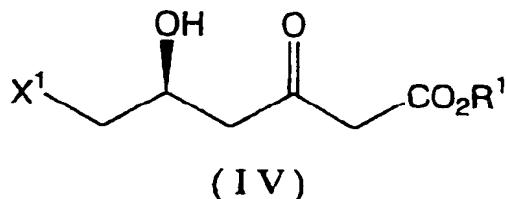
(式中、R¹ は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。X² は、水素またはハロゲン原子を表す。)

で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基または 0 値の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートを、下記一般式 (III) ;



(式中、R² は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。X¹ は、ハロゲン原子を表す。) で表される化合物に -30 °C 以上の温度で反応させ、下記一般式 (10 IV) ;

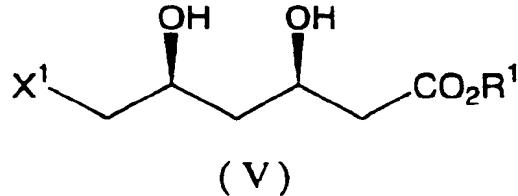
15



(式中、R¹、X¹ は上記に同じ) で表される化合物を製造し、

(2) 更にこの化合物を微生物を用いて還元することにより下記一般式 (V) ;

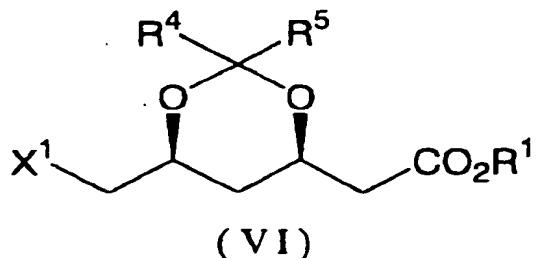
20



25

(式中、R¹、X¹ は上記に同じ) で表される化合物を製造し、

(3) 更にこの化合物を酸触媒下、アセタール形成反応剤で処理することにより下記一般式 (VI) ;

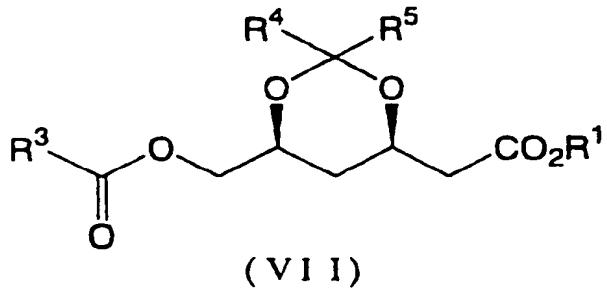


5

(式中、 R^1 、 X^1 は上記に同じ。 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 R^4 、 R^5 は、互いに結合して環を形成していくてもよい。) で表される化合物を製造し、

(4) 更にこの化合物を、アシルオキシ化剤でアシルオキシ化することにより

15 下記一般式 (V I I) ;

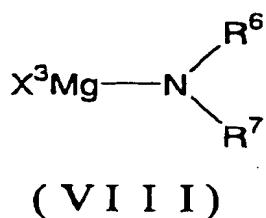


20

25 (式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 は上記に同じ。 R^3 は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される化合物を製造し、

(5) 更にこの化合物を塩基存在下に加溶媒分解することからなる一般式(I)で表される化合物の製造法。

2. 酢酸エステル誘導体において X^2 が水素原子であり、エノラート調製に塩基として下記一般式 (V I I I) ;



10

(式中、R⁶、R⁷は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表す。X³はハロゲン原子を表す。)で表されるマグネシウムアミドを使用する請求項1に記載の製造法。

15

3. マグネシウムアミドにおいて、R⁶ と R⁷ がイソプロピル基である請求項 2 記載の製造法。

4. マグネシウムアミドにおいて、X³ が塩素原子である請求項 2 または 3
20 のいずれかに記載の製造法。

5. 酢酸エステル誘導体において、 X^2 がハロゲン原子であり、エノラート調製に 0 価の金属としてマグネシウムまたは亜鉛のいずれかを使用する請求項 1 に記載の製造法。

25

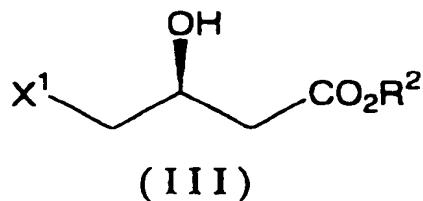
6. エノラートを反応させる際に、ポリエーテル類を添加する、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の製造法。

7. ポリエーテルとして、ジメトキシエタンを使用する請求項6に記載の製

造法。

8. 下記一般式 (III) ;

5

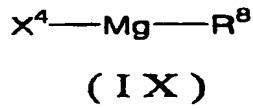


10

(式中、R² は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。X¹ は、ハロゲン原子を表す。) で表される化合物を、

下記一般式 (IX) ;

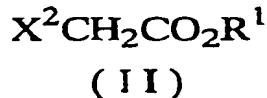
15



(式中、R⁸ は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。X⁴ は、ハロゲン原子を表す。) で表されるグリニヤール試薬で予め処理し、下記一般式 (II)

;

25

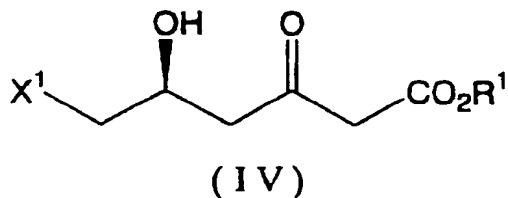


(式中、R¹ は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。X² は、水素またはハロゲン原子を表す。) で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基又は

0価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートと、-30°C以上の温度で反応させ、

下記一般式 (IV) ;

5



10 (式中、R¹、X¹は上記に同じ) で表される化合物を製造する請求項1に記載の製造法。

9. グリニヤール試薬において、R⁸がtert-ブチル基で、X⁴が塩素原子である請求項8記載の製造法。

15

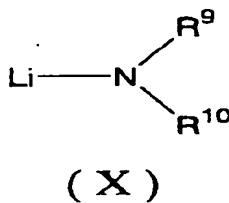
10. 一般式 (III) で表される化合物を、塩基及びマグネシウム化合物で予め処理し、一般式 (I) で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基又は0価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートと、-30°C以上の温度で反応させ、一般式 (IV) で表される化合物を製造する、請求項1に記載の製造法。

11. 塩基が、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド又はマグネシウムジイソプロピルアミドである、請求項10に記載の製造法。

25 12. マグネシウム化合物が、塩化マグネシウム又は臭化マグネシウムである、請求項10又は11記載の製造法。

13. 酢酸エステル誘導体においてX²が水素原子であり、エノラート調製に塩基として下記一般式 (X) ;

5



(式中、R⁹、R¹⁰は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表す。)で表されるリチウムアミドを使用する請求項8から12のいずれかに記載の製造法。

14. リチウムアミドにおいてR⁹とR¹⁰がイソプロピル基である請求項15記載の製造法。

15. 微生物を用いて還元する工程において、使用する微生物として、ホルモアスカス属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、デバリオマイセス属、グオトリカム属、クライシア属、ハンゼヌーラ属、クルイベロマイセス属、ピキア属、ヤマダジーマ属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、シゾプラストスピリオン属、チゴサッカロマイセス属、ブレビバクテリウム属、コリネバクテリウム属、および、ロドコッカス属に属する微生物からなる群から選ばれた微生物の培養液、菌体または菌体処理物を使用することを特徴とする、請求項1から14のいずれかに記載の製造法。

25

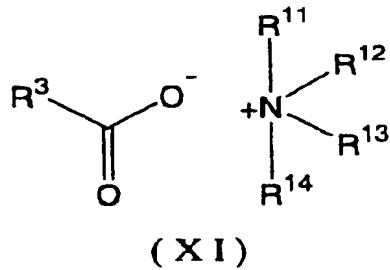
16. 微生物を用いて還元する工程において、使用する微生物が、ホルモアスカス・プラティポディス、キャンディダ・カティヌーラータ、キャンディダ・ディバーサ、キャンディダ・フラクタス、キャンディダ・グラエボーサ、キャンディダ・グイラーモンディー、クリプトコッカス・フミコーラ、キャンディ

ダ・インターメディア、キャンディダ・マグノリエ、キャンディダ・ムサエ、
 キャンディダ・ピントロペジー・バラエティ・ピントロペジー、キャンディダ
 ・ピナス、キャンディダ・サケ、キャンディダ・ソノレンシス、キャンディダ
 ・トロピカリス、クリプトコッカス・ラウレンティー、クリプトコッカス・テ
 5 レウス、デバリオマイセス・ハンセニー・バラエティ・ファブリー、ゲオトリ
 カム・エリエンス、クライシア・カブスラータ、クルイベロマイセス・マルキ
 アヌス、ピキア・ボビス、ヤマダジーマ・ハプロフィア、ピキア・メンブラン
 ファシエンス、ロードトルーラ・グルチニス、サッカロマイセス・セレビシエ
 10 、シゾブラストスボリオン・コバヤシー、キャンディダ・クラウセニー、デバ
 リオマイセス・ロウベルティー、チゴサッカロマイセス・ロウジー、ブレビバ
 クテュウム・スタチオニス、コリネバクテリウム・アンモニアゲネス、コリネ
 バクテリウム・フラベセンス、コリネバクテリウム・グルタミカム、および、
 ロドコッカス・エリスロポリスからなる群から選ばれた微生物である、請求項
 1 から 15 のいずれかに記載の製造法。

15

17. アシルオキシ化剤として、下記一般式 (X I) :

20



25

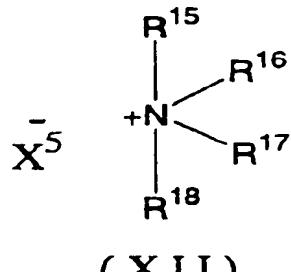
(式中、R³ は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴ は、それぞれ独立して、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。)

で表される 4 級アンモニウムカルボン酸塩を使用する請求項 1 から 16 のいずれかに記載の製造法。

18. 4 級アンモニウムカルボン酸塩において、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴ がいずれも n-ブチル基である請求項 17 に記載の製造法。

19. アシルオキシ化剤として、下記一般式 (XII) ;

10

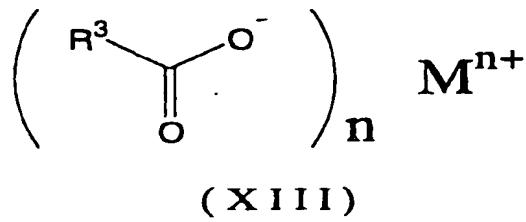


15

(式中、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ は、それぞれ独立して、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。X⁵ は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基のうちのいずれかを表す。)

で表される 4 級アンモニウム塩と下記一般式 (XIII) ;

25



5

(式中、 R^3 は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。M は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のうちのいずれかを表す。n は 1 または 2 の整数を表す。)

で表されるカルボン酸塩の混合物を使用する請求項 1 から 16 のいずれかに記載の製造法。

15

20. 4 級アンモニウム塩において、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} がいずれも n-ブチル基である請求項 19 に記載の製造法。

21. 4 級アンモニウム塩において、 X^5 が塩素または臭素のいずれかである請求項 19 または 20 のいずれかに記載の製造法。

22. カルボン酸塩において、M がナトリウムまたはカリウムのいずれかである請求項 19 から 21 のいずれかに記載の製造法。

25 23. 4 級アンモニウム塩を触媒として化学量論量以下の使用量とする請求項 19 から 22 のいずれかに記載の製造法。

24. アシルオキシ化反応の溶媒に N, N-ジメチルホルムアミドを使用する請求項 1 から 23 のいずれかに記載の製造法。

25. R^1 が *tert*-ブチル基である請求項 1 から 24 のいずれかに記載の製造法。

5 26. R^2 がエチル基である請求項 1 から 25 のいずれかに記載の製造法。

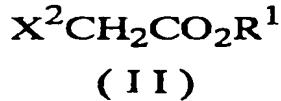
27. R^3 がメチル基である請求項 1 から 26 のいずれかに記載の製造法。

28. R^4 と R^5 が、いずれもメチル基である請求項 1 から 27 のいずれかに記載の製造法。

29. X^1 が、塩素である請求項 1 から 28 のいずれかに記載の製造法。

30. 下記一般式 (II) ;

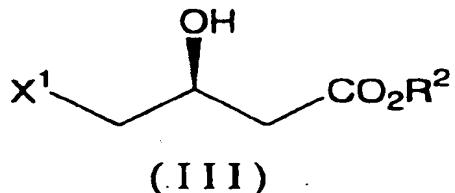
15



(式中、 R^1 は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^2 は、水素またはハロゲン原子を表す。)

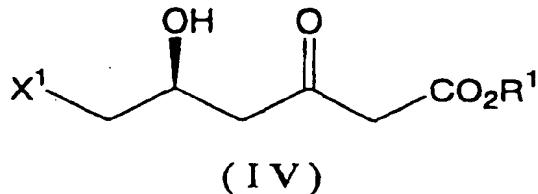
で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基または 0 価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートを、下記一般式 (III) ;

25



(式中、 R^2 は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^1 は、ハロゲン原子を表す。) で表される化合物に -30 °C 以上の温度で反応させ、下記一般式 (IV) ;

5



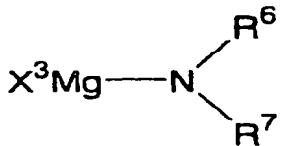
10

(式中、 R^1 、 X^1 は上記に同じ)

で表される化合物を製造する方法。

15 3 1. 酢酸エステル誘導体において X^2 が水素原子であり、エノラート調製に塩基として下記一般式 (VIII) ;

20



(VIII)

25 (式中、 R^6 、 R^7 は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基、炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表す。 X^3 はハロゲン原子を表す。) で表されるマグネシウムアミドを使用する請求項 30 に記載の製造法。

3 2. マグネシウムアミドにおいて、 R^6 と R^7 がイソプロピル基である請

求項 3 1 記載の製造法。

3 3. マグネシウムアミドにおいて X^3 が塩素原子である請求項 3 1 または 3 2 のいずれかに記載の製造法。

5

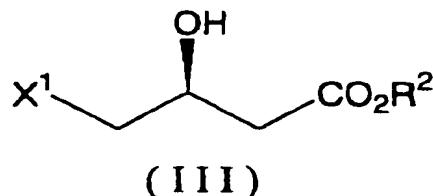
3 4. 酢酸エステル誘導体において X^2 がハロゲン原子であり、エノラート 調製に 0 価の金属としてマグネシウムまたは亜鉛のいずれかを使用する請求項 3 0 に記載の製造法。

10 3 5. エノラートを反応させる際に、ポリエーテル類を添加する、請求項 3 0 から 3 4 のいずれかに記載の製造法。

3 6. ポリエーテルとして、ジメトキシエタンを使用する請求項 3 5 に記載 の製造法。

15

3 7. 下記一般式 (III) ;



(式中、 R^2 は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基 又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^1 は、ハロゲン原子 を表す。) で表される化合物を、

下記一般式 (IX) ;

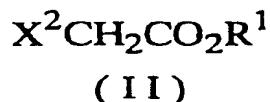


(IX)

5

(式中、 R^8 は、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^4 は、ハロゲン原子を表す。) で表されるグリニヤール試薬で予め処理し、下記一般式 (II)；

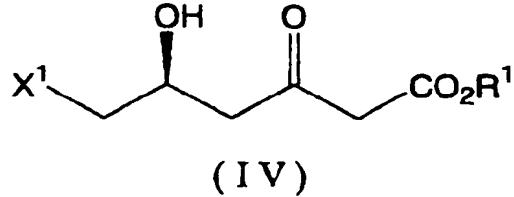
10



(式中、 R^1 は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^2 は、水素またはハロゲン原子を表す。) で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基又は 0 値の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートと、-30 °C 以上の温度で反応させ、

下記一般式 (IV)；

20



25

(式中、 R^1 、 X^1 は上記に同じ) で表される化合物を製造する方法。

38. グリニヤール試薬において、 R^8 が *tert*-ブチル基で、 X^4 が塩素原子である請求項 37 記載の製造法。

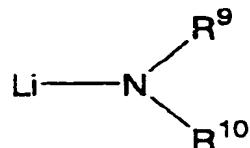
39. 一般式 (I I I) で表される化合物を、塩基及びマグネシウム化合物で予め処理し、一般式 (I I) で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基又は0価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートと、-30°C以上5の温度で反応させ、一般式 (I V) で表される化合物を製造する方法。

40. 塩基が、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、又は、塩化マグネシウムジイソプロピルアミドである請求項39に記載の製造法。

10 41. マグネシウム化合物が、塩化マグネシウム又は臭化マグネシウムである請求項39又は40に記載の製造法。

42. 酢酸エステル誘導体において X^2 が水素原子であり、エノラート調製に塩基として下記一般式 (X) ;

15



(X)

20

(式中、 R^9 、 R^{10} は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを使用する請求項37から41のいずれかに記載の製造法。

43. リチウムアミドにおいて R^9 と R^{10} がイソプロピル基である請求項42記載の製造法。

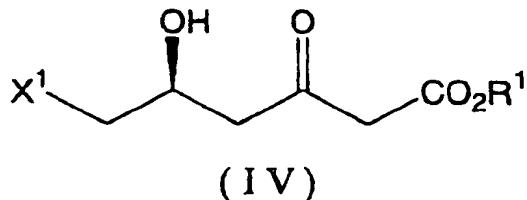
44. R^1 が *tert*-ブチル基である請求項 30 から 43 のいずれかに記載の製造法。

5 45. R^2 がエチル基である請求項 30 から 44 のいずれかに記載の製造法。

46. X^1 が塩素である請求項 30 から 45 のいずれかに記載の製造法。

47. 下記一般式 (IV) ;

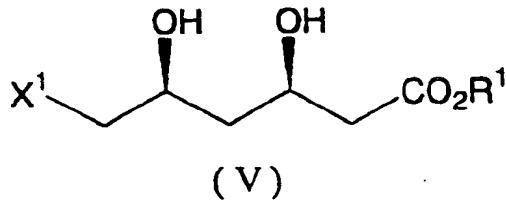
10



15

(式中、 R^1 は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^1 は、ハロゲン原子を表す。) で表される化合物を微生物を用いて還元することにより、下記一般式 (V) ;

20



25

(式中、 R^1 、 X^1 は上記に同じ) で表される化合物を製造する方法。

48. 微生物を用いて還元する工程において、使用する微生物として、ホルモアスカス属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、デバリオマイセス属、

ゲオトリカム属、クライシア属、ハンゼヌーラ属、クルイベロマイセス属、ピキア属、ヤマダジーマ属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、シゾプラストスピリオン属、チゴサッカロマイセス属、ブレビバクテリウム属、コリネバクテリウム属、および、ロドコッカス属に属する微生物からなる群から選ばれた微生物の培養液、菌体または菌体処理物を使用することを特徴とする、請求項47に記載の製造法。

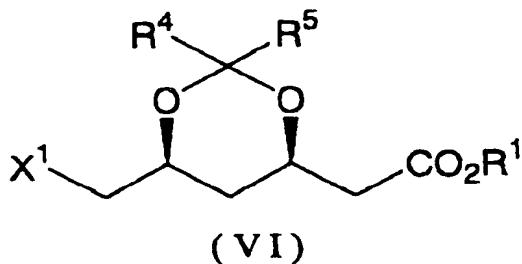
49. 微生物を用いて還元する工程において、使用する微生物が、ホルモアスカス・プラティボディス、キャンディダ・カティヌラータ、キャンディダ・ディバーサ、キャンディダ・フラクタス、キャンディダ・グラエボーサ、キャンディダ・グイラーモンディー、クリプトコッカス・フミコーラ、キャンディダ・インターメディア、キャンディダ・マグノリエ、キャンディダ・ムサエ、キャンディダ・ピントロペジー・バラエティ・ピントロペジー、キャンディダ・ピナス、キャンディダ・サケ、キャンディダ・ソノレンシス、キャンディダ・トロピカリス、クリプトコッカス・ラウレンティー、クリプトコッカス・テレウス、デバリオマイセス・ハンセニー・バラエティ・ファブリー、ゲオトリカム・エリエンス、クライシア・カプスラータ、クルイベロマイセス・マルキアヌス、ピキア・ボビス、ヤマダジーマ・ハプロフィア、ピキア・メンブランファシエンス、ロードトルーラ・グルチニス、サッカロマイセス・セレビシエ、シゾプラストスピリオン・コバヤシー、キャンディダ・クラウセニー、デバリオマイセス・ロウベルティー、チゴサッカロマイセス・ロウジー、ブレビバクテュウム・スタチオニス、コリネバクテリウム・アンモニアグネス、コリネバクテリウム・フラベセンス、コリネバクテリウム・グルタミカム、および、ロドコッカス・エリスロポリスからなる群から選ばれた微生物である、請求項47または48のいずれかに記載の製造法。

50. R^1 が $tert$ -ブチル基である請求項47から49のいずれかに記載の製造法。

51. X^1 が塩素である請求項 47 から 50 のいずれかに記載の製造法。

52. 下記一般式 (VI) ;

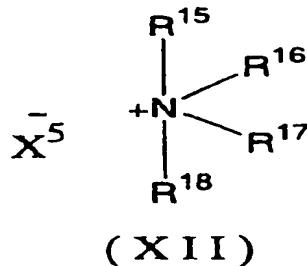
5



10

(式中、 R^1 は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^1 は、ハロゲン原子を表す。 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 R^4 、 R^5 は、互いに結合して環を形成してもよい。)
で表される化合物に、下記一般式 (XII) ;

20

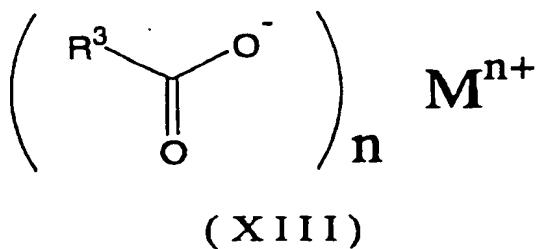


25

(式中、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} は、それぞれ独立して、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 X^5 は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基のうちのいずれかを表す。)

で表される 4 級アンモニウム塩と下記一般式 (XIII) ;

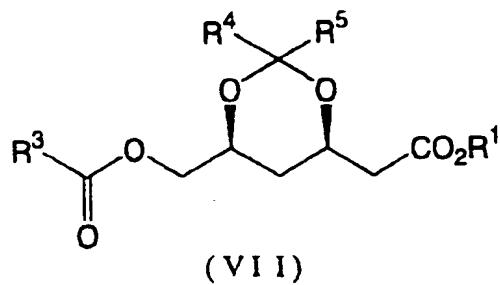
5



10 (式中、 R^3 は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 M は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のうちのいずれかを表す。 n は 1 または 2 の整数を表す。) で表されるカルボン酸塩の混合物をアシルオキシ化剤として反応させ、アシルオキシ化することにより、下記一般式 (VII) ;

15

20



25 (式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 は上記に同じ。 R^3 は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される化合物を製造する方法。

53. 4 級アンモニウム塩において、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} がいずれも n -ブチル基である請求項 52 に記載の製造法。

54. 4級アンモニウム塩において、 X^5 が塩素または臭素のいずれかである請求項 52 または 53 のいずれかに記載の製造法。

55. カルボン酸塩において、Mがナトリウムまたはカリウムのいずれかである請求項 52 から 54 のいずれかに記載の製造法。

56. 4級アンモニウム塩を触媒として化学量論量以下の使用量とする請求項 52 から 55 のいずれかに記載の製造法。

10 57. アシルオキシ化反応の溶媒にN, N-ジメチルホルムアミドを使用する請求項 52 から 56 のいずれかに記載の製造法。

58. R^1 が *tert*-ブチル基である請求項 52 から 57 のいずれかに記載の製造法。

15

59. R^3 がメチル基である請求項 52 から 58 のいずれかに記載の製造法。

60. R^4 と R^5 がいずれもメチル基である請求項 52 から 59 のいずれかに記載の製造法。

20

61. X^1 が塩素である請求項 52 から 60 のいずれかに記載の製造法。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D319/06, C07D319/08, C07C59/90, C07C51/353, C07C59/115, C12P7/04//
 (C12P7/04, C12R1:72) (C12P7/04, C12R1:645) (C12P7/04, C12R1:78) (C12P7/04, C12R1:84)
 (C12P7/04, C12R1:85) (C12P7/04, C12R1:13) (C12P7/04, C12R1:15) (C12P7/04, C12R1:01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D319/06-08, C07C59/00, C07C51/353

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5278313, A (E.R.Squibb & Sons, Inc.)	52-61
Y	11 January, 1994 (11.01.94) Full text	47-51
A	&US, 5457227, A &US, 5594153, A	1-46
Y	WO, 97/00968, A1 (Zeneca Ltd.)	47-51
A	09 January, 1997 (09.01.97) Full text &CA, 2221800, A &AU, 9662306, A1 &EP, 833938, A1 &JP, 11-507204, T2	1-46, 52-61
A	JP, 63-22056, A (Sandoz A.-G.), 29 January, 1988 (29.01.88) See, in particular, claim; Par. no. 1 &EP, 244364, A2	1-61

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 November, 1999 (09.11.99)Date of mailing of the international search report
24 November, 1999 (24.11.99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/04229

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C07D319/06, C07D319/08, C07C59/90, C07C51/353, C07C59/115, C12P7/04 // (C12P7/04, C12R1:72) (C12P7/04, C12R1:645) (C12P7/04, C12R1:78) (C12P7/04, C12R1:84) (C12P7/04, C12R1:85) (C12P7/04, C12R1:13) (C12P7/04, C12R1:15) (C12P7/04, C12R1:01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C07D319/06-08, C07C59/00, C07C51/353

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 5278313, A (E. R. Squibb & Sons, Inc.)	52-61
Y	11. 1月. 1994 (11. 01. 94) 文献全体	47-51
A	&US, 5457227, A &US, 5594153, A	1-46
Y	WO, 97/00968, A1 (Zeneca Ltd.)	47-51
A	9. 1月. 1997 (09. 01. 97) 文献全体 &CA, 2221800, A &AU, 9662306, A1 &JP, 11-507204, T2	1-46, 52-61
A	JP, 63-22056, A (Sandoz A.-G.) 29. 1月. 1988 (29. 01. 88) 特に特許請求の範囲第1項を参照 &EP, 244364, A2	1-61

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 11. 99

国際調査報告の発送日

24.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

印

4P 9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)